

Requested Patent: WO0007568A1

Title:

PROCESS FOR MANUFACTURING COATED GABAPENTIN OR PREGABALIN PARTICLES ;

Abstracted Patent: US2002012679 (US02012679) ;

Publication Date: 2002-01-31 ;

Inventor(s):

DEMICHELIS ALAIN-GILLES (FR); BRUNA ETIENNE (FR); GENDROT EDOUARD (FR); CHAUVEAU CHARLES (FR) ;

Applicant(s): PROD ETHIQUES ETHYPHARM SOC LA (FR) ;

Application Number: US20010777490 20010205 ;

Priority Number(s): FR19980010091 19980803; WO1999FR01811 19990723 ;

IPC Classification: A61K9/00 ;

Equivalents: AU4916099, AU742701, EP1100467 (WO0007568), FR2781793

ABSTRACT:



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | | |
|---|--|---|---|
| (51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/16, 31/195 | | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 00/07568 |
| | | | (43) Date de publication internationale: 17 février 2000 (17.02.00) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01811 | | (81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). | |
| (22) Date de dépôt international: 23 juillet 1999 (23.07.99) | | Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> | |
| (30) Données relatives à la priorité: 98/10091 3 août 1998 (03.08.98) FR | | | |
| (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABO-RATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Zone Industrielle, F-28170 Châteauneuf en Thymerais (FR). | | | |
| (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRUNA, Etienne [FR/FR]; 13, rue des Parigaudes, F-28300 Jouy (FR). GENDROT, Edouard [FR/FR]; 24, rue de Dreux, F-28500 Gamay (FR). CHAUVÉAU, Charles [FR/FR]; 2, ruelle des Bruyères, F-06560 Valbonne (FR). DEMICHELIS, Alain-Gilles [FR/FR]; 77, chemin de la Tête de Lion, F-06130 Grasse (FR). | | | |
| (74) Mandataires: VUILLERMOZ, Bruno etc.; Cabinet Laurent & Charras, 20, rue Louis Chirpaz, Boîte postale 32, F-69131 Ecully (FR). | | | |

(54) Title: METHOD FOR MAKING COATED GABAPENTINE OR PREGABALINE PARTICLES

(54) Titre: PROCEDE DE FABRICATION DE PARTICULES DE GABAPENTINE OU DE PREGABALINE ENROBÉES

(57) Abstract

The invention concerns a method for making coated particles of γ -aminobutyric acid analogue whereof the lactam content by weight relative to the weight of γ -aminobutyric acid analogue is less than 0.5 %. The invention is characterised in that it consists in spraying a coating solution comprising at least a polymer in an organic solvent on said γ -aminobutyric acid analogue particles.

(57) Abrégé

Procédé pour la fabrication de particules d'analogue d'acide γ -aminobutyrique enrobées dont la teneur en lactame en poids par rapport au poids d'analogue d'acide γ -aminobutyrique est inférieure à 0,5 %, caractérisé en ce que l'on pulvérise une solution d'enrobage comprenant au moins un polymère dans un solvant organique sur lesdites particules d'analogue d'acide γ -aminobutyrique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | | | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | ML | Mali | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MN | Mongolie | UA | Ukraine |
| BR | Brsil | IL | Israël | MR | Mauritanie | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MW | Malawi | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | MX | Mexique | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NE | Niger | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NL | Pays-Bas | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NO | Norvège | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | NZ | Nouvelle-Zélande | | |
| CM | Cameroun | | | PL | Pologne | | |
| CN | Chine | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CU | Cuba | KZ | Kazakstan | RO | Roumanie | | |
| CZ | République tchèque | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| DE | Allemagne | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DK | Danemark | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| EE | Estonie | LR | Libéria | SG | Singapour | | |

PROCEDE DE FABRICATION DE PARTICULES DE GABAPENTINE OU DE PREGABALINE ENROBEES

L'invention se rapporte à un procédé de fabrication de particules d'analogue
5 d'acide γ -aminobutyrique (GABA) enrobées contenant moins de 0,5 % de lactame
en poids par rapport au poids d'analogue de GABA.

L'invention concerne également les particules enrobées susceptibles d'être
obtenues par ledit procédé, ainsi que toute forme galénique mettant en oeuvre
10 lesdites particules enrobées.

Dans la suite de la description et dans les revendications, l'invention est plus
particulièrement décrite en relation avec les analogues de l'acide γ -aminobutyrique
choisis dans le groupe comprenant la gabapentine et la prégabaline. Cependant,
15 comme déjà dit, le procédé s'applique à tout analogue de l'acide γ -aminobutyrique
susceptible de produire des molécules de lactame en tant que produit de
dégradation.

La gabapentine encore dénommée acide 1-aminométhylcyclohexane
20 acétique est un analogue de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Elle présente des
propriétés anti-convulsivantes et est utilisée dans le traitement de l'épilepsie. Cette
molécule bien connue est notamment décrite dans les documents US-A-4024175 et
US-A-4087544.

25 Du point de vue pharmacocinétique, il est indispensable que la
concentration plasmatique de la gabapentine atteigne son pic en 2 à 3 heures.

C'est l'une des raisons pour laquelle la gabapentine est actuellement
commercialisée en France sous forme de gélules remplies d'un mélange de poudre
30 constituée de gabapentine, de lactose hydraté, d'amidon de maïs et de talc. Les
gélules sont dosées à 100 mg, 300 mg ou 400 mg de principe actif et sont
commercialisées sous la marque NEURONTIN® par PARKE-DAVIS.

Même si les gélules permettent d'obtenir une concentration plasmatique de
35 gabapentine satisfaisante, elles restent cependant inadaptées à l'usage pédiatrique.

Pour résoudre ce problème, on a cherché à présenter la gabapentine sous forme de solution aqueuse.

Cependant, le document PHARMACEUTICAL RESEARCH, Volume 9, Numéro 5, de 1992 démontre :

- d'une part, que la gabapentine est susceptible d'être dégradée en solution aqueuse pour donner par cyclisation intramoléculaire un produit de dégradation du type lactame, dont le taux ne doit pas dépasser 0,5 % en poids par rapport au poids du principe actif pour toute forme galénique quel que soit le dosage ;
- 10 - et d'autre part, que la gabapentine présente un goût suffisamment amer pour qu'il soit indispensable de masquer son goût.

Pour résoudre le problème du masquage du goût, le document EP-A-0 458 751 a proposé de présenter la gabapentine sous forme de particules enrobées d'une
15 première couche hydrophile d'un polymère insoluble dans l'eau et d'une seconde couche hydrophobe. Même si on obtient un effet de masquage du goût satisfaisant, le procédé d'enrobage de la première couche nécessite la présence d'eau, de sorte qu'on peut s'attendre à une cyclisation intramoléculaire de la gabapentine conduisant à la formation de lactame au sein même du produit fini.

20

Le prégabaline est également un analogue de l'acide γ -aminobutyrique connu comme anti-épileptique et plus particulièrement décrit dans le document WO 98/58641 pour son application en tant qu'agent anti-inflammatoire. Le Demandeur a constaté que la prégabaline présentait un phénomène identique à
25 celui de la gabapentine s'agissant de sa dégradation en solution aqueuse en molécules lactame. En outre, tout comme la gabapentine, la prégabaline doit atteindre une concentration plasmatique maximum en 2 à 3 heures. Enfin, cette molécule présente également un goût amer la rendant difficilement utilisable en tant que telle au sein d'une formulation galénique.

30

Le premier problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir une forme galénique d'analogue de GABA, dont le contenu en lactame soit inférieur à 0,5 % en poids par rapport au poids d'analogue de GABA.

Le second problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir une forme galénique d'analogue de GABA, susceptible de pouvoir être utilisée en pédiatrie.

5 Un troisième problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir une forme galénique d'analogue de GABA dans laquelle le goût amer dudit analogue soit masqué tout en conduisant à une concentration plasmatique maximale en 2 à 3 heures.

10 Pour ce faire, l'invention propose un procédé de fabrication de particules d'analogue d'acide γ -aminobutyrique enrobées, dont la teneur en lactame en poids par rapport au poids d'analogue de GABA est inférieure à 0,5 %.

Ce procédé se caractérise en ce que l'on pulvérise une solution d'enrobage
15 comprenant au moins un polymère dans au moins un solvant organique sur lesdites particules d'analogue d'acide γ -aminobutyrique.

Dans une première forme de réalisation, l'analogue d'acide γ -aminobutyrique est la gabapentine.

20

Dans une autre forme de réalisation de l'invention, l'analogue d'acide γ -aminobutyrique est la prégabaline.

On a en effet constaté que de façon tout à fait surprenante, le fait d'enrober
25 les particules de gabapentine ou de prégabaline par un polymère solubilisé dans un solvant organique, permettait d'obtenir un taux de lactame dans la particule enrobée inférieur à 0,5 % en poids par rapport au poids de gabapentine ou de prégabaline. En outre, l'enrobage de polymère permet également de masquer le goût de l'analogue d'acide γ -aminobutyrique sans pour autant retarder sa libération,
30 permettant ainsi d'obtenir des concentrations plasmatiques usuelles.

Pour obtenir le masquage du goût tout en permettant la libération rapide de la gabapentine, le polymère représente entre 60 et 80 % en poids de la gabapentine.

35 Pour une proportion de polymère inférieure à 60 %, on n'obtient pas un masquage du goût suffisant. A l'inverse, pour une proportion de polymère

supérieure à 80 %, le goût de la gabapentine est parfaitement masqué, mais le principe actif peut ne pas être libéré suffisamment rapidement.

Avantageusement, on enrobe les particules de gabapentine à raison de 70 %
5 en poids de polymère.

De même, concernant la prégabaline, pour obtenir le masquage du goût tout en permettant la libération rapide de la molécule, le polymère représente entre 15 et 30 % en poids de la prégabaline.

10

Pour une proportion de polymère inférieure à 15 %, on n'obtient pas un masquage de goût suffisant. A l'inverse, pour une proportion de polymère supérieure à 35 %, le goût de la gabapentine est parfaitement masqué, mais le principe actif peut ne pas être libéré suffisamment rapidement.

15

Avantageusement, on enrobe les particules de prégabaline à raison de 20% en poids de polymère.

Par ailleurs, les différents procédés de fabrication de gabapentine ou de
20 prégabaline conduisent à l'obtention de particules dont la taille peut varier entre 2 micromètres et quelques millimètres.

Si la taille des particules d'analogue de principe actif est trop faible, c'est-à-dire de l'ordre de 50 micromètres, la pulvérisation de la solution conduit à un
25 enrobage irrégulier des particules.

Pour résoudre ce problème, on cherche à augmenter la taille des particules en pulvérisant sur lesdites particules une solution d'un agent liant hydrosoluble dans un solvant organique par la technique dite du lit d'air fluidisé encore
30 dénommée "spray coating", puis on tamise et on calibre les particules agglomérées obtenues.

L'enrobage proprement dit de la gabapentine ou prégabaline est effectué sur les particules agglomérées ou non, dont la taille est comprise entre 100 et 400
35 micromètres, de préférence aux alentours de 250 micromètres par la même technique dite du lit fluidisé.

La particule de gabapentine ou de prégabaline enrobée obtenue se présente sous la forme de particule agglomérée ou non, enrobée, dont la taille est comprise entre 100 et 450 micromètres, avec une médiane d'environ 250 micromètres.

5

Pour dissoudre le polymère, le solvant organique est choisi dans le groupe comprenant l'acétone, l'éthanol, l'isopropanol, seuls ou en mélange.

Selon un mode de réalisation avantageux, le polymère est mis en solution
10 dans un solvant comprenant 50 parties d'acétone et 50 parties d'éthanol pour 100 parties en masse/masse.

De même, lorsqu'on effectue une étape préalable d'uniformisation de la taille des particules de gabapentine ou prégabaline, l'agent liant est mis en solution dans
15 un solvant organique identique ou différent de celui mis en œuvre lors de la pulvérisation.

Par ailleurs, pour obtenir un enrobage polymérique permettant à la fois de libérer rapidement l'analogue de l'acide γ -aminobutyrique, mais également de
20 masquer le goût de la molécule active, le polymère est choisi dans le groupe comprenant le polyméthacrylate, les copolymères d'aminoéthylméthacrylate, les polymères cellulosiques, seuls ou en mélange.

Avantageusement, le polyméthacrylate est un EUDRAGIT, notamment
25 l'EUDRAGIT E ® commercialisé par la société RÖHM.

Parmi les polymères cellulosiques, on peut choisir l'éthyl cellulose, l'hydroxypropylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, l'acétophtalate de cellulose, seuls en ou mélange. Par ailleurs, il peut être nécessaire d'associer des
30 agents plastifiants audit polymère tels que le phtalate d'éthyle.

Pour optimiser le masquage du goût du principe actif, la solution d'enrobage peut contenir en outre un agent édulcorant choisi dans le groupe comprenant l'aspartam, l'acésulfam de potassium, le saccharinate de sodium, le
35 monoammonium glycyrrhizinate, les sucres et dérivés, ainsi que les polyols et dérivés, seuls ou en mélange.

En pratique, l'agent édulcorant représente entre 1 et 6 % en poids de l'analogue d'acide γ -aminobutyrique.

5 Par ailleurs, pour éviter les phénomènes d'électrostatisme durant l'enrobage et par là même conduire à une meilleure maîtrise du procédé, la solution comprend en outre un agent antistatique choisi dans le groupe comprenant la silice colloïdale, la silice précipitée et le talc.

10 En pratique, l'agent antistatique représente entre 2 et 8 % en poids de l'analogue de l'acide γ -aminobutyrique, avantageusement entre 5 et 6 % en poids.

Selon une autre caractéristique du procédé de l'invention, la pulvérisation aussi bien du polymère en solution que de l'agent liant en solution est effectuée
15 comme déjà dit par la technique du lit fluidisé.

A échelle du laboratoire, la température d'entrée d'air de pulvérisation doit être minimale et plus particulièrement comprise entre 35 et 45°C, avantageusement 40°C.

20

A échelle industrielle, la température d'entrée d'air de pulvérisation est plus élevée et est plus particulièrement comprise entre 40 et 80°C, avantageusement 60°C.

25 Quoiqu'il en soit, et dans les deux cas, la température des particules agglomérées ou non pendant l'enrobage doit être minimale et avantageusement comprise entre 20 et 30°C.

Les particules enrobées de gabapentine ou prégabaline obtenues peuvent
30 être mises en œuvre au sein de toute forme galénique adéquate, étant entendu que la teneur en lactame de ladite forme galénique est inférieure à 0,5 % en poids par rapport au poids d'analogue de GABA.

Dans une première forme de réalisation, les particules enrobées sont mises
35 en œuvre telles quelles sous forme de sachet.

Selon un mode avantageux de réalisation de l'invention, on peut soumettre les particules enrobées à une étape de compression après avoir préalablement mélangé à sec lesdites particules enrobées avec les excipients usuels de compression.

5

Les excipients mis en oeuvre pour la fabrication de ces comprimés sont connus de l'homme du métier et sont notamment choisis dans le groupe comprenant les agents diluants, les agents lubrifiants, les agents aromatisants, les agents édulcorants, seuls ou en mélange.

10

Les comprimés susceptibles d'être obtenus selon le procédé de l'invention peuvent être avantageusement de deux types.

Le premier type correspond à des comprimés multiparticulaires à délitement 15 rapide sans apport d'eau, en moins de 60 secondes dans la cavité buccale, encore dénommés FLASHTAB ®, marque déposée par le Demandeur et plus particulièrement décrit dans le document EP-A-548 356.

Dans ce cas, les excipients rajoutés lors de l'étape de compression 20 comprennent en outre au moins un agent désintégrant apte à permettre le délitement rapide du principe actif.

Avantageusement, l'agent désintégrant est choisi dans le groupe comprenant la carboxyméthylcellulose sodique, le PVP réticulé (encore dénommée 25 crospovidone) et le carboxyméthylamidon.

Par ailleurs, le polymère destiné à l'enrobage des particules de gabapentine ou prégabaline doit être choisi de sorte à ce qu'il soit insoluble à pH neutre, correspondant au pH salivaire (donc masquage du goût) et qu'il soit soluble ou 30 perméable à un pH compris entre 1 et 4 correspondant au pH gastrique.

De plus, la dureté du comprimé est comprise entre 30 et 70 N, avantageusement 50 N.

35 Le second type de comprimé correspond à des comprimés dits "fast dispersible", c'est-à-dire des comprimés à hydrodispersibilité rapide susceptibles de

se déliter en un temps très court < 1 minute, de préférence < à 15 secondes, dans un volume d'eau minimum qui dépendra de la masse du comprimé.

Cette dernière forme galénique peut donc être avantageusement utilisée en
5 pédiatrie.

Dans ce cas, les excipients ajoutés lors de la compression comprendront en outre non seulement un agent de délitement mais également un agent de maintien en suspension des particules enrobées ou agent gonflant.

10

De même, la dureté du comprimé obtenu est comprise entre 30 et 100 N, avantageusement 70 N.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront mieux des
15 exemples de réalisation suivants.

L'ensemble des exemples étant réalisés à l'échelle de laboratoire, les différents paramètres sont réglés en conséquence.

20

Dans les trois exemples suivants, la mesure du taux de lactame se fait par détermination quantitative effectuée par HPLC par rapport à un étalon externe de lactame.

EXEMPLE 1

25

1 - Fabrication de particules de gabapentine enrobées

a) Fabrication de particules agglomérées

On agglomère tout d'abord des particules de gabapentine à partir du mélange
30 suivant :

| | |
|-----------------------|--------|
| Gabapentine | 400 mg |
| PVP K30 (agent liant) | 20 mg |
| Ethanol QSP | 180 mg |

PVP = polyvinyl providone commercialisé par BASF

Conformément au procédé de l'invention, on uniformise la taille des particules de principe actif en pulvérisant sur les particules de gabapentine l'agent liant en solution dans l'éthanol, par la technique du spray coating.

5

On règle la température d'air de fluidisation à 40°C, la température des particules en cours de fabrication étant de 21°C.

On procède ensuite à un tamisage, puis calibrage des particules agglomérées
10 obtenues pour obtenir une majorité de particules de taille comprise entre 250 et 350 microns.

b) Enrobage des particules agglomérées

15 Les particules agglomérées ainsi formées sont ensuite enrobées selon le même procédé par pulvérisation d'une solution comprenant :

| | |
|--------------------------------|----------|
| Eudragit E 100 | 280 mg |
| Ethanol QSP | 1 027 mg |
| Acétone QSP | 1 027 mg |
| Silice colloïdale ¹ | 42 mg |

1 : Aérosil R972 commercialisé par DEGUSSA

20 *c) Pourcentage de lactame produit en fin de fabrication des particules enrobées*

Le pourcentage de lactame en poids par rapport au poids de la gabapentine présent dans les particules enrobées varie entre 0,07 et 0,1 % d'un lot à l'autre.

2 - Fabrication de comprimés de gabapentine à hydrodispersibilité rapide

Une fois les particules de gabapentine enrobées, on mélange lesdites
5 particules avec le mélange de poudre comprenant

| | | |
|--------------------|---|-------|
| Agent diluant | mannitol ¹ | 206,7 |
| Agent gonflant | Cellulose microcristalline ² | 190,8 |
| Agent désintégrant | Grospovidone ³ | 116,6 |
| Agent lubrifiant | PEG 6000 | 15,9 |

1 : Pearlitol : commercialisé par ROQUETTE

2 : Avicel CE 15 : commercialisé par FMC

10 3 : Kollidon CL commercialisé par BASF

Les comprimés sont réalisés sur comprimeuse rotative équipée du poinçon de diamètre 18 mm. La pression exercée est de 16 KNewton +/- 2.

15 La dureté des comprimés obtenus est de l'ordre de 70 Newtons.

a) Essais de dissolution

On a réalisé des essais de dissolution des comprimés obtenus en milieu
20 acide (0,06 N de HCl) dans les conditions standard (apparat 2, et vitesse de pâles 50 rotations par minute).

Les essais ont été effectués dans des conditions de stockage des comprimés à 25°C et 60 % d'humidité relative.

Les résultats figurent dans le tableau ci-après.

| Conditions de Stockage | Dissolution en 5 minutes | | Dissolution en 10 minutes | | Dissolution en 15 minutes | | Dissolution en 20 minutes | |
|--|--------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| | moyenne (%) | écart à la moyenne (%) | moyenne (%) | écart à la moyenne (%) | moyenne (%) | écart à la moyenne (%) | moyenne (%) | écart à la moyenne (%) |
| 25°C/60%RH après 3 mois de stockage | 97 | 87-102 | 102 | 99-104 | 103 | 100-106 | 102 | 100-105 |

5 Comme le montre le tableau ci-dessus, 96 % du comprimé est dissous en 5 minutes, ce qui prouve la capacité du polymère à libérer rapidement le principe actif.

10 *b) Pourcentage de lactame contenu dans le comprimé à hydrodispersibilité rapide*

On a par ailleurs mesuré le pourcentage de lactame présent dans le comprimé en fin de fabrication (T_0), au bout de 42 jours, 3 et 6 mois de stockage. Les résultats figurent dans le tableau ci-après (pourcentage de lactame en poids par 15 rapport au poids de gabapentine)

| Conditions de Stockage | Durée de Stockage | % lactame |
|------------------------|-------------------|-----------|
| | temps zéro | 0.10 |
| 25°C/60 %RH | 3 mois | 0.13 |
| 25°C/60 %RH | 6 mois | 0.14 |
| 30°C/60 %RH | 6 mois | 0,16 |
| 40°C/75 %RH | 3 mois | 0.21 |
| 40°C/75 %RH | 6 mois | 0.29 |

On constate que le comprimé est stable vis-à-vis du produit de dégradation pendant six mois dans des conditions accélérées de stockage.

Comme déjà dit, ce type de comprimé présente l'avantage de pouvoir être utilisé en pédiatrie.

5 **EXEMPLE 2**

1/ Fabrication de particules de gabapentine enrobées

10 a) On suit le même processus de fabrication que celui décrit dans l'exemple 1 en partant d'une masse de gabapentine égale à 300 mg, les autres constituants étant mis en œuvre au prorata.

15 b) Le pourcentage de lactame dosé dans les particules enrobées en fin de procédé varie entre 0,07 et 0,10 % en poids par rapport au poids de gabapentine d'un lot à l'autre.

2/ Fabrication du comprimé à hydrodispersibilité rapide

20 On fabrique ensuite des comprimés à hydrodispersibilité rapide de gabapentine dosés à 300 mg en mélangeant les particules enrobées obtenues et le mélange de poudre suivant :

| | |
|----------------------------------|---------|
| Pearlitol 400 DC (agent diluant) | 155 mg |
| Avicel CE 15 (agent gonflant) | 143 mg |
| Kollidon CL (agent désintégrant) | 87,5 mg |
| PEG 6000 (agent lubrifiant) | 11,9 mg |

25 La fabrication des comprimés est réalisée sur comprimeuse rotative équipée de poinçon diamètre 16 mm. La pression exercée est de 12 KN +/- 2. La dureté du comprimé obtenu est de l'ordre de 55 N.

a) Essai de dissolution

Comme précédemment, on a ensuite calculé les pourcentages de dissolution de la gabapentine en milieu acide. Les résultats figurent dans le tableau ci-après.

| Conditions de Stockage | Dissolution en 5 minutes | | Dissolution en 10 minutes | | Dissolution en 15 minutes | | Dissolution en 20 minutes | |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| | moyenne (%) | écart à la moyenne (%) | moyenne (%) | écart à la moyenne (%) | moyenne (%) | écart à la moyenne (%) | moyenne (%) | écart à la moyenne (%) |
| (après 3 mois de stockage) | | | | | | | | |
| 25°C/60%RH | 99 | 94-101 | 102 | 98-105 | 102 | 100-105 | 102 | 99-104 |
| 40°C/75%RH | 98 | 94-101 | 99 | 95-104 | 98 | 94-102 | 99 | 96-103 |

b) Pourcentage de lactame

10 On a également mesuré le pourcentage de lactame présent dans le comprimé obtenu selon l'invention. Les résultats figurent dans le tableau ci-après (en poids par rapport au poids de gabapentine).

| Conditions de Stockage | Durée de Stockage | % lactame |
|------------------------|-------------------|-----------|
| | point zéro | 0,10 |
| 25°C/60 %RH | 3 mois | 0,14 |
| 25°C/60 %RH | 6 mois | 0,25 |
| 30°C/60%RH | 6 mois | 0,18 |
| 40°C/75 %RH | 3 mois | 0,23 |
| 40°C/75 %RH | 3 mois | 0,23 |
| 40°C/75%RH | 6 mois | 0,32 |

EXEMPLE 3**1/ Fabrication de particules de prégabaline enrobées**

- 5 On prépare dans cette étape des particules de prégabaline enrobées dont la composition est la suivante :

| | |
|-------------------------|---------|
| Prégabaline | 150 mg |
| Eudragit E 100 | 45 mg |
| Acésulfame de potassium | 7,9 mg |
| Talc | 10,9 mg |

- 10 Les particules enrobées sont fabriquées selon le procédé de l'invention en lit fluidisé par pulvérisation d'une solution comprenant l'Eudragit, l'Acésulfame de potassium et le talc dans de l'éthanol à 96 %.

Cette technique en lit fluidisé est réalisée au sein d'un appareil du type GLATT/GPGC 1, la température du produit étant comprise entre 20 et 25° C.

15

Le pourcentage de lactame mesuré sur les particules enrobées de prégabaline est :

| Conditions de Stockage | Durée de Stockage | % lactame |
|------------------------|-------------------|-----------|
| 25°C/60 %RH | point zéro | < 0,01 |
| | 1 mois | < 0,01 |
| | 2 mois | < 0,01 |
| 30°C/60%RH | point zéro | < 0,01 |
| 40°C/75 %RH | point zéro | < 0,01 |
| | 1 mois | < 0,01 |
| | 2 mois | < 0,01 |

20

2/ Fabrication du comprimé multiparticulaire à délitement rapide

Une fois les particules de prégabaline enrobées, on mélange lesdites
5 particules avec un mélange de poudre comprenant :

| | |
|--|----------|
| Mannitol (agent diluant) | 474,2 mg |
| Crospovidone (agent désintégrant) | 80 mg |
| Monoammonium glycyrrhizinate(agent édulcorant) | 14 mg |
| Aromatisant | 10 mg |
| Stéarate de magnésium | 8 mg |

La dureté des comprimés obtenus est de 40 N.

a) Essai de dissolution

10 On a calculé les pourcentages de dissolution de la prégabaline en milieu acide dans les mêmes conditions que pour les exemples 1 et 2. Les résultats figurent dans le tableau ci-après.

| Dissolution en 5 minutes | Dissolution en 10 minutes | Dissolution en 20 minutes | Dissolution en 60 minutes |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 100,5 | 102,4 | 101,5 | 101,9 |

b) Pourcentage de lactame

15 Le pourcentage de lactame calculé sur les comprimés sont représentés dans le tableau ci-dessous.

| Conditions de Stockage | Durée de Stockage | % lactame |
|------------------------|-------------------|-----------|
| 25°C/60 %RH | point zéro | < 0,01 |
| | 1 mois | < 0,01 |
| | 2 mois | < 0,01 |
| 30°C/60%RH | point zéro | < 0,01 |
| 40°C/75 %RH | point zéro | < 0,01 |
| | 1 mois | 0,023 |
| | 2 mois | 0,029 |

Les avantages de l'invention ressortent bien de la description. On note en particulier que l'invention permet de résoudre simultanément les trois problèmes, à savoir :

- 5 • proposer une forme galénique d'analogue de GABA dont le pourcentage de lactame toxique est inférieur à 0,5 % ;
- masquer le goût amer des analogues de l'acide γ -aminobutyrique ;
- et obtenir une concentration plasmatique de la molécule active maximale en 2 à 3 heures après ingestion.

10

Les particules enrobées présentent également l'avantage, outre leur procédé de fabrication conventionnel, de pouvoir être incorporés notamment au sein de comprimés type FLASHTAB ® ou à hydrodispersibilité rapide, comprimés qui ne sont pas avalés directement, mais après avoir été délités au contact de la salive dans

15 la bouche dans le premier cas, ou au contact de l'eau dans le second cas.

Il n'est donc dans ce cas plus nécessaire d'ingérer des formes solides, lesquelles peuvent s'avérer inadéquates, notamment chez les enfants et les personnes âgées, et compliquées dans le cas du traitement d'une personne souffrant

20 d'épilepsie.

Comme déjà dit, l'invention ne se limite pas à un procédé de fabrication de particules enrobées de gabapentine ou prégabaline, mais concerne tout analogue de l'acide γ -aminobutyrique susceptible de se dégrader en molécules de lactame en

25 solution aqueuse.

REVENDICATIONS

1/ Procédé pour la fabrication de particules d'analogue d'acide γ -aminobutyrique enrobées dont la teneur en lactame en poids par rapport au poids d'analogue d'acide γ -aminobutyrique est inférieure à 0,5%, caractérisé en ce que l'on pulvérise une solution d'enrobage comprenant au moins un polymère dans au moins un solvant organique sur lesdites particules d'analogue d'acide γ -aminobutyrique.

2/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'analogue d'acide γ -aminobutyrique est la gabapentine.

3/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'analogue d'acide γ -aminobutyrique est la prégabaline.

4/ Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le polymère représente entre 60 et 80 % en poids de la gabapentine.

5/ Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le polymère représente entre 15 et 30 % en poids de la prégabaline.

6/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les particules d'analogue d'acide γ -aminobutyrique sont préalablement uniformisées en taille, par pulvérisation sur lesdites particules d'une solution d'un agent liant hydrosoluble dans un solvant organique, puis tamisage et calibrage des particules agglomérées obtenues.

7/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la pulvérisation de la solution d'enrobage est effectué en lit fluidisé.

8/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi dans le groupe comprenant l'acétone, l'éthanol, l'isopropanol, seul ou en mélange.

9/ Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le solvant organique comprend 50 parties d'acétone et 50 parties d'éthanol pour 100 parties en masse/masse.

5 10/ Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'agent liant est mis en solution dans de l'éthanol.

11/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le polymère est choisi dans le groupe comprenant le polyméthacrylate, les
10 copolymères d'amino éthylméthacrylate, les polymères cellulosiques, seuls ou en mélange.

12/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la solution d'enrobage contient en outre un agent édulcorant choisi dans le groupe
15 comprenant l'aspartam, l'acésulfam de potassium, le monoammonium glycyrrhizinate, le saccharinate de sodium, les sucres et dérivés, les polyols et dérivés, seuls ou en mélange.

13/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que la
20 solution d'enrobage contient en outre un agent antistatique choisi dans le groupe comprenant la silice colloïdale, la silice précipitée et le talc.

14/ Procédé selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on mélange à sec les particules enrobées obtenues avec des excipients de compression
25 avant de les soumettre à une étape de compression pour obtenir des comprimés.

15/ Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que les excipients de compression sont choisis dans le groupe comprenant les agents diluants, les agents lubrifiants, les agents aromatisants, les agents édulcorants, seuls ou en mélange.

30

16/ Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que les excipients de compression comprennent en outre au moins un agent désintégrant choisi dans le groupe comprenant la carboxyméthylcellulose sodique, la crospovidone et le carboxyméthylamidon.

35

17/ Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que les excipients de compression comprennent en outre un agent de maintien en suspension des particules enrobées.

5 18/ Particules enrobées susceptibles d'être obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 13.

19/ Comprimé susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 15.

10

20/ Comprimé multiparticulaire pour administration orale sans utilisation d'eau, dont la vitesse de délitement entraîne la désagrégation en moins de 60 secondes dans la cavité buccale susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 16.

15

21/ Comprimé multiparticulaire à hydrodispersibilité rapide apte à former une suspension stable dans un faible volume d'eau, susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 17.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/16 A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y | EP 0 458 751 A (WARNER-LAMBERT CO) 27 November 1991 (1991-11-27) claims 1-13 page 8; example 1 | 1-21 |
| Y | FR 2 679 451 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 29 January 1993 (1993-01-29) page 5, line 31 - line 33 page 6, line 6 - line 18 page 7; example 1 claims 1-6 & EP 0 548 356 A cited in the application | 1-21 |

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 1999

Date of mailing of the international search report

08/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 99/01811

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | WO 96 03122 A (WARNER-LAMBERT CO) 8 February 1996 (1996-02-08) cited in the application claims 1-7 example 3 ---- | 1-21 |
| A | EP 0 523 847 A (MCNEIL-PPC INC.) 20 January 1993 (1993-01-20) the whole document ---- | 1-21 |
| A | EP 0 237 506 A (LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAG) 16 September 1987 (1987-09-16) the whole document ---- | 1-21 |
| A | GB 2 157 170 A (CIBA-GEIGY AG) 23 October 1985 (1985-10-23) the whole document ----- | 1-21 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01811

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 458751 | A | 27-11-1991 | JP 4270216 A | 25-09-1992 |
| FR 2679451 | A | 29-01-1993 | AT 148339 T | 15-02-1997 |
| | | | AU 666666 B | 22-02-1996 |
| | | | AU 2417192 A | 23-02-1993 |
| | | | CA 2092074 A,C | 23-01-1993 |
| | | | DE 69217191 D | 13-03-1997 |
| | | | DE 69217191 T | 28-08-1997 |
| | | | DK 548356 T | 11-08-1997 |
| | | | EP 0548356 A | 30-06-1993 |
| | | | ES 2099275 T | 16-05-1997 |
| | | | WO 9301805 A | 04-02-1993 |
| | | | GR 3023281 T | 30-07-1997 |
| | | | HK 1007414 A | 09-04-1999 |
| | | | JP 2820319 B | 05-11-1998 |
| | | | JP 6502194 T | 10-03-1994 |
| | | | US 5464632 A | 07-11-1995 |
| WO 9603122 | A | 08-02-1996 | US 5792796 A | 11-08-1998 |
| | | | AU 703428 B | 25-03-1999 |
| | | | AU 3006995 A | 22-02-1996 |
| | | | AU 3236999 A | 05-08-1999 |
| | | | CZ 9700162 A | 16-07-1997 |
| | | | EP 0804182 A | 05-11-1997 |
| | | | HU 76835 A | 28-11-1997 |
| | | | JP 10503490 T | 31-03-1998 |
| | | | NZ 290050 A | 30-08-1999 |
| | | | PL 318268 A | 26-05-1997 |
| | | | SK 9097 A | 06-05-1998 |
| | | | ZA 9506229 A | 11-03-1996 |
| EP 523847 | A | 20-01-1993 | CA 2068402 A,C | 15-12-1992 |
| | | | DE 69210124 D | 30-05-1996 |
| | | | DE 69210124 T | 02-10-1996 |
| | | | ES 2089403 T | 01-10-1996 |
| | | | US 5489436 A | 06-02-1996 |
| EP 237506 | A | 16-09-1987 | SE 457326 B | 19-12-1988 |
| | | | AT 66141 T | 15-08-1991 |
| | | | CA 1297018 A | 10-03-1992 |
| | | | DE 3772072 A | 19-09-1991 |
| | | | FI 871380 A,B, | 01-10-1988 |
| | | | GR 3002770 T | 25-01-1993 |
| | | | SE 8600657 A | 15-08-1987 |
| | | | US 4840799 A | 20-06-1989 |
| GB 2157170 | A | 23-10-1985 | CH 658188 A | 31-10-1986 |
| | | | AT 394310 B | 10-03-1992 |
| | | | AU 579355 B | 24-11-1988 |
| | | | AU 4028785 A | 26-09-1985 |
| | | | BE 901994 A | 23-09-1985 |
| | | | CA 1239348 A | 19-07-1988 |
| | | | DE 3510129 A | 03-10-1985 |
| | | | DK 130685 A,B, | 24-09-1985 |
| | | | ES 541513 A | 16-01-1987 |
| | | | FI 851114 A,B, | 24-09-1985 |
| | | | FR 2561524 A | 27-09-1985 |
| | | | GR 850717 A | 19-07-1985 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/FR 99/01811

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| GB 2157170 A | | HK 73090 A | 21-09-1990 |
| | | IE 57954 B | 19-05-1993 |
| | | IT 1182723 B | 05-10-1987 |
| | | JP 1852429 C | 21-06-1994 |
| | | JP 5074568 B | 18-10-1993 |
| | | JP 60209518 A | 22-10-1985 |
| | | LU 85817 A | 12-12-1985 |
| | | NL 8500856 A | 16-10-1985 |
| | | NZ 211537 A | 30-03-1988 |
| | | PT 80147 A,B | 01-04-1985 |
| | | SE 8501370 A | 24-09-1985 |
| | | SG 46890 G | 17-08-1990 |
| | | US 4666703 A | 19-05-1987 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No

PCT/FR 99/01811

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/16 A61K31/195

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| Y | EP 0 458 751 A (WARNER-LAMBERT CO) 27 novembre 1991 (1991-11-27) revendications 1-13 page 8; exemple 1 | 1-21 |
| Y | FR 2 679 451 A (LABORATOIRES PROGRAPHARM SA) 29 janvier 1993 (1993-01-29) page 5, ligne 31 - ligne 33 page 6, ligne 6 - ligne 18 page 7; exemple 1 revendications 1-6 & EP 0 548 356 A cité dans la demande | 1-21 |

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Siatou, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den 'e Internationale No

PCT/FR 99/01811

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| A | WO 96 03122 A (WARNER-LAMBERT CO) 8 février 1996 (1996-02-08) cité dans la demande revendications 1-7 exemple 3 --- | 1-21 |
| A | EP 0 523 847 A (MCNEIL-PPC INC.) 20 janvier 1993 (1993-01-20) le document en entier --- | 1-21 |
| A | EP 0 237 506 A (LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAG) 16 septembre 1987 (1987-09-16) le document en entier --- | 1-21 |
| A | GB 2 157 170 A (CIBA-GEIGY AG) 23 octobre 1985 (1985-10-23) le document en entier ----- | 1-21 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der de Internationale No

PCT/FR 99/01811

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 458751 | A | 27-11-1991 | JP 4270216 A | 25-09-1992 |
| FR 2679451 | A | 29-01-1993 | AT 148339 T | 15-02-1997 |
| | | | AU 666666 B | 22-02-1996 |
| | | | AU 2417192 A | 23-02-1993 |
| | | | CA 2092074 A,C | 23-01-1993 |
| | | | DE 69217191 D | 13-03-1997 |
| | | | DE 69217191 T | 28-08-1997 |
| | | | DK 548356 T | 11-08-1997 |
| | | | EP 0548356 A | 30-06-1993 |
| | | | ES 2099275 T | 16-05-1997 |
| | | | WO 9301805 A | 04-02-1993 |
| | | | GR 3023281 T | 30-07-1997 |
| | | | HK 1007414 A | 09-04-1999 |
| | | | JP 2820319 B | 05-11-1998 |
| | | | JP 6502194 T | 10-03-1994 |
| | | | US 5464632 A | 07-11-1995 |
| WO 9603122 | A | 08-02-1996 | US 5792796 A | 11-08-1998 |
| | | | AU 703428 B | 25-03-1999 |
| | | | AU 3006995 A | 22-02-1996 |
| | | | AU 3236999 A | 05-08-1999 |
| | | | CZ 9700162 A | 16-07-1997 |
| | | | EP 0804182 A | 05-11-1997 |
| | | | HU 76835 A | 28-11-1997 |
| | | | JP 10503490 T | 31-03-1998 |
| | | | NZ 290050 A | 30-08-1999 |
| | | | PL 318268 A | 26-05-1997 |
| | | | SK 9097 A | 06-05-1998 |
| | | | ZA 9506229 A | 11-03-1996 |
| EP 523847 | A | 20-01-1993 | CA 2068402 A,C | 15-12-1992 |
| | | | DE 69210124 D | 30-05-1996 |
| | | | DE 69210124 T | 02-10-1996 |
| | | | ES 2089403 T | 01-10-1996 |
| | | | US 5489436 A | 06-02-1996 |
| EP 237506 | A | 16-09-1987 | SE 457326 B | 19-12-1988 |
| | | | AT 66141 T | 15-08-1991 |
| | | | CA 1297018 A | 10-03-1992 |
| | | | DE 3772072 A | 19-09-1991 |
| | | | FI 871380 A,B, | 01-10-1988 |
| | | | GR 3002770 T | 25-01-1993 |
| | | | SE 8600657 A | 15-08-1987 |
| | | | US 4840799 A | 20-06-1989 |
| GB 2157170 | A | 23-10-1985 | CH 658188 A | 31-10-1986 |
| | | | AT 394310 B | 10-03-1992 |
| | | | AU 579355 B | 24-11-1988 |
| | | | AU 4028785 A | 26-09-1985 |
| | | | BE 901994 A | 23-09-1985 |
| | | | CA 1239348 A | 19-07-1988 |
| | | | DE 3510129 A | 03-10-1985 |
| | | | DK 130685 A,B, | 24-09-1985 |
| | | | ES 541513 A | 16-01-1987 |
| | | | FI 851114 A,B, | 24-09-1985 |
| | | | FR 2561524 A | 27-09-1985 |
| | | | GR 850717 A | 19-07-1985 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de Internationale No

PCT/FR 99/01811

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| GB 2157170 A | | HK 73090 A | 21-09-1990 |
| | | IE 57954 B | 19-05-1993 |
| | | IT 1182723 B | 05-10-1987 |
| | | JP 1852429 C | 21-06-1994 |
| | | JP 5074568 B | 18-10-1993 |
| | | JP 60209518 A | 22-10-1985 |
| | | LU 85817 A | 12-12-1985 |
| | | NL 8500856 A | 16-10-1985 |
| | | NZ 211537 A | 30-03-1988 |
| | | PT 80147 A, B | 01-04-1985 |
| | | SE 8501370 A | 24-09-1985 |
| | | SG 46890 G | 17-08-1990 |
| | | US 4666703 A | 19-05-1987 |